

**Comprendiendo**  
**una enfermedad hereditaria:**  
**Conceptos Básicos**  
**de Genética**



ManChi

## Comprendiendo una enfermedad hereditaria: Conceptos básicos de genética

Este texto fue escrito por la [Dra. M<sup>a</sup> Carmen Valero](#), del Dpto. de Bioquímica de Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (Asesora Genética de la Asociación Española de Neurofibromatosis), y la [Dra. Concepción Hernández-Chico](#), de la Unidad de Genética Molecular del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, para el libro "Neurofibromatosis", publicado en junio 2001, del que son autores el [Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo](#) y otros 14 médicos y genetistas, siendo este folleto su capítulo 13.

### INDICE

Breve historia de la genética .....	3
Anatomía celular básica.....	4
El ciclo celular.....	4
La herencia a nivel molecular: DNA, RNA y proteínas .....	6
Ácido desoxirribonucleico - DNA - Composición y estructura .....	6
De genes a proteínas .....	7
Los genes como unidades que mutan: Variación genética.....	8
Las Neurofibromatosis 1 y 2, enfermedades monogénicas .....	10
Bibliografía .....	12

Dra. M<sup>a</sup> Carmen Valero (1) y Dra. Concepción Hernández-Chico (2)  
(1) Dpto. de Bioquímica, Fac. de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.  
(2) Unidad de Genética Molecular, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

El contenido de este material fue generado por la Asociación Española de Neurofibromatosis, quien autoriza a la Asociación Argentina de Neurofibromatosis para su reproducción y difusión. Como este cuadernillo tiene como único fin difundir información útil sobre Neurofibromatosis, para su divulgación solicitamos citar las fuentes de autorías y de información correspondientes.

**Coordinación y recopilación:**

Asociación Argentina de Neurofibromatosis

**Diseño:**

arementeria comunicación y diseño  
[www.arementeria.com](http://www.arementeria.com)

Durante la última década hemos asistido a un gran desarrollo en el conocimiento de las bases de la herencia, que en parte culminó con la entrega de una primera lectura completa del genoma humano y la determinación de que este consta de 30.000 a 40.000 genes. Hoy la genética juega un papel importante en la práctica de la medicina clínica y ha llegado a formar parte en cierto modo de nuestra vida cotidiana, pero ésta situación no siempre ha sido así. De hecho, ha existido un retraso histórico en el reconocimiento de la importancia de la genética en las diferentes áreas del conocimiento científico.

Toda enfermedad genética implica alteración a nivel celular. Por esta razón, a lo largo de este capítulo trataremos de explicar la biología celular básica para entender una enfermedad genética. En él se reseñan determinados conceptos y vocablos que aparecerán en los capítulos posteriores; en los que se tratan específicamente la genética, diagnóstico genético y la investigación de las Neurofibromatosis 1 y 2.

## Breve historia de la genética

Aunque la herencia de determinadas características o rasgos físicos ha suscitado la curiosidad a lo largo de los siglos, la aplicación de la genética al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades es un hecho relativamente reciente. Gregor Mendel, “padre” de la genética, mediante sus experimentos con guisantes formuló, en 1895, una serie de principios fundamentales que establecieron las bases de la herencia pero que cayeron en el olvido y no fueron redescubiertos hasta primeros del siglo XX por tres científicos en tres países diferentes; Landsteiner descubrió el sistema ABO de los grupos sanguíneos, Garrod describió la alcaptonuria como error heredado del metabolismo y en 1909, Johannsen acuñó el término gen para describir la unidad básica de herencia.

En los años siguientes se abrió un periodo muy fructífero tanto teórico como experimental. Una nueva fase de la investigación genética empezó con la utilización de modelos animales y vegetales, entre ellos la utilización de la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*) por Morgan y colaboradores. Una de las primeras cuestiones que Morgan pudo establecer de forma precisa fue el mecanismo de la determinación del sexo en los animales. Hacia 1927, Muller (colaborador de Morgan) probó que la irradiación de las moscas con rayos X aumentaba la frecuencia de mutación de los genes. Los cruzamientos entre moscas confirmaron los trabajos de Mendel y abrieron una nueva perspectiva de la genética, los genes están localizados en cromosomas. Algunos genes se transmiten “ligados” pero algunas veces, a pesar de su ligamiento físico, se produce una cierta “recombinación” entre los genes del mismo cromosoma. En 1944, Avery demostró que los genes están compuestos por ácido desoxirribonucleico, DNA.

Uno de los mayores logros durante los años 50, que estableció las bases de lo que hoy se conoce como Genética Molecular, fue la descripción por James Watson y Francis Crick (1953) de la estructura física del DNA. Hasta 1956 no se determinó el número exacto de cromosomas que portaba la especie humana, 46. Este hecho permitió determinar en 1959 que el síndrome de Down estaba causado por una copia extra del cromosoma 21. Durante los años 60 y 70 hubo un gran desarrollo de tecnologías y metodologías de genética molecular que permitieron la concienciación del papel de los determinantes genéticos en las enfermedades humanas.

En las pasadas décadas se han identificado aproximadamente 1.500 genes cuya alteración es causa de enfermedad. Como se ha citado en la introducción, la primera lectura del genoma humano ha postulado la existencia de unos 30.000 a 40.000 genes. La identificación de mutación en otros muchos genes se multiplicará ahora más velozmente.

## Anatomía celular básica

Al observar cualquier célula de nuestro organismo al microscopio, a excepción de los eritrocitos, distinguimos un núcleo y un citoplasma con varias organelas y membranas. El

núcleo contiene la mayoría de la información genética de la célula. Si la célula no está en división, el núcleo tiene un aspecto granular debido a una sustancia, la cromatina. Justo antes de la división celular, la cromatina se condensa formando unas estructuras llamadas cromosomas. Los genes residen en los cromosomas; se transmiten de padres a hijos y por ello se consideran las unidades básicas de la herencia. Los genes están compuestos por ácido desoxirribonucleico, DNA.

Todas células menos los gametos (células reproductoras, óvulos y espermatozoides) contienen 23 pares de cromosomas. Un cromosoma de cada par se hereda del padre y otro de la madre.

Uno de los pares de cromosomas determina el sexo del individuo y por ello se les llama cromosomas sexuales. Los varones tienen un cromosoma Y heredado del padre y un cromosoma X heredado de la madre. Las mujeres tienen dos cromosomas X, uno heredado de cada progenitor. Los 22 pares restantes se denominan autónomas. Los autónomas se han numerado, salvo excepciones, en función del tamaño y clasificados en grupos en función de la posición del centrómero (constricción primaria). Cada uno de los cromosomas de un par son cromosomas homólogos; estos cromosomas no son copias idénticas, cada uno se hereda de un progenitor.

## El ciclo celular

Todo ser humano se desarrolla a partir de una sola célula, el cigoto (óvulo fertilizado por un espermatozoide), que se divide hasta constituir el individuo. Muy pocas células se mantienen durante toda la vida del individuo, la mayoría mueren y son reemplazadas por otras nuevas.

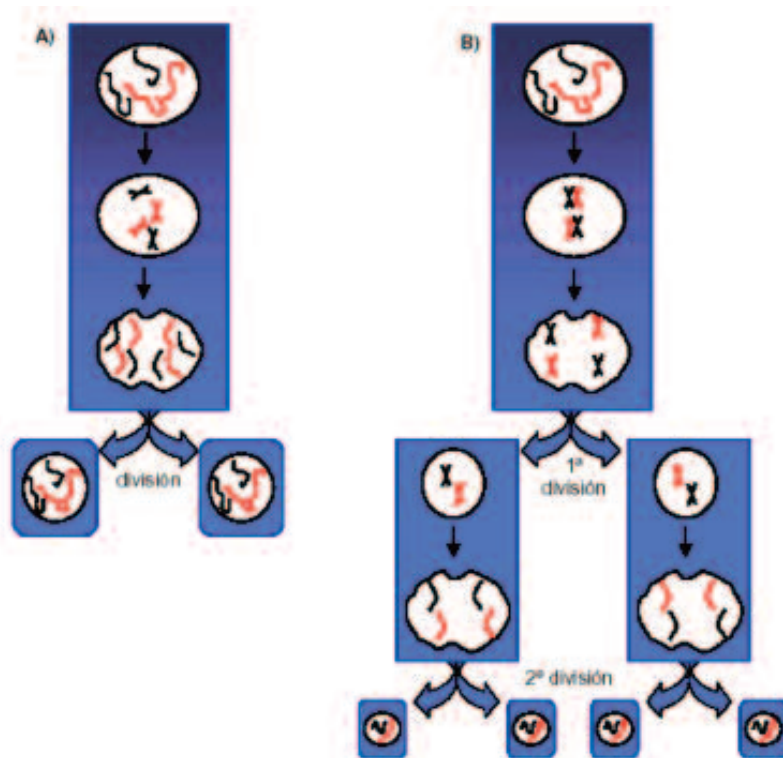
Ambos procesos, desarrollo y reparación, requieren la formación de células nuevas. La división celular que origina dos células hijas con idéntica información genética consta de dos procesos:

la mitosis o división nuclear y la citocinesis o división citoplásmica (Fig. 1A). Al periodo antes de la división, en el que la célula duplica su contenido y se produce la síntesis de proteínas, se le conoce como interfase. La célula se pasa la mayoría de su vida en interfase. El ciclo celular es una alternancia entre división e interfase. La duración del ciclo celular varía de unas células a otras. Unas lo completan en horas, otras en un año o incluso algunas como las neuronas que prácticamente han perdido, en adultos, la capacidad de dividirse.

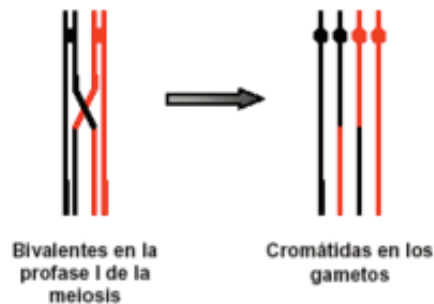
Las células somáticas (cualquier célula a excepción de los gametos) contienen un par de cada cromosoma, o dicho de otro modo, contienen dos copias de cada gen y se dice que son diploides. Los gametos sólo contienen un cromosoma de cada par, una copia de un gen y se dice que son haploides. Las células somáticas se dividen y mantienen su estado diploide en generaciones sucesivas mediante el proceso descrito anteriormente, la mitosis. El significado genético de la mitosis es asegurar la conservación del patrimonio hereditario nuclear. Los gametos adquieren su estado haploide mediante la meiosis (Fig. 1B), proceso que reduce la dotación genética de las células germinales a la mitad. El significado genético de la meiosis es doble; por un lado reducción a la mitad del material genético que han de transmitir los gametos; de manera que al producirse la fecundación se restaure la constitución cromosómica normal de la especie, si esto no fuera así, se duplicaría el material genético de generación en generación. El segundo significado se refiere a la recombinación genética que se origina como consecuencia del sobrecruzamiento



de los cromosomas. Durante la meiosis (en la profase I) los cromosomas homólogos intercambian material genético, produciéndose cromosomas que consisten en combinaciones de partes de los cromosomas originales (Fig. 2). El cromosoma que hereda un niño, por ejemplo de su madre, prácticamente nunca es exactamente el mismo que cualquiera de las copias de dicho cromosoma en el genoma de la madre. Mas bien el cromosoma del hijo constituye un conjunto de retazos que contiene porciones alternantes del cromosoma de la abuela materna y del abuelo materno. Por todo ello la recombinación es una de las fuentes de variabilidad genética.



**Figura 1.** A) Mitosis, proceso por el cual una célula diploide da lugar a dos células hijas diploides idénticas. Para ello los cromosomas de la célula original se replican y una copia de cada cromosoma a cada una de las células hijas. B) Meiosis, división celular mediante la cual una célula diploide origina células haploides, gametos. Este proceso consta de dos divisiones pero solo una replicación, antes de la primera división los cromosomas se replican y se aparean los homólogos. Durante el apareamiento de los cromosomas homólogos se puede producir recombinación. Luego, estos cromosomas replicados se separan y solo una copia de cada cromosoma homólogo pasa a las células hijas. Cada célula sufre una segunda división produciendo los gametos.



**Figura 2.** La recombinación resulta en un intercambio de material genético entre los cromosomas homólogos.

## La herencia a nivel molecular: DNA, RNA y proteínas

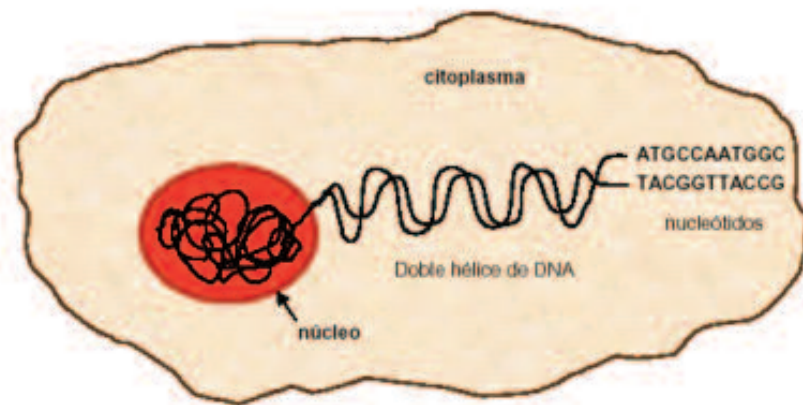
La Genética Molecular estudia la información contenida en el DNA y cómo se utiliza dicha información para dar lugar a las proteínas. En los eucariotas (organismos cuyas células tienen núcleo definido), el contenido de DNA no mantiene una relación lineal con la complejidad biológica. Es importante señalar que menos del 1,5% del DNA codifica para proteínas. La inmensa mayoría de nuestro material genético se encuentra en los intrones (24%) y en las regiones intergénicas (75%), no codifica para proteínas y desconocemos su función.

## Ácido desoxirribonucleico - DNA – Composición y estructura

El núcleo de la célula contiene la inmensa mayoría de la información genética requerida para formar un individuo. Físicamente, el componente básico de los cromosomas es el ácido desoxirribonucleico, DNA. La molécula de DNA tiene tres componentes: un azúcar (desoxi-Dribosa), un grupo fosfato y cuatro bases nitrogenadas. Dos de las bases son pirimidinas; Citosina (C) y Timina (T) y las otras dos son purinas; Adenina (A) y Guanina (G). Estos componentes se unen formando la subunidad básica, el nucleótido. Los nucleótidos están enlazados formando una cadena. El DNA consta de dos cadenas entrelazadas "antiparalelas", es decir cadenas que tienen direcciones opuestas. La estructura que forman estas cadenas es una doble hélice; dicha estructura mantiene la estabilidad mediante enlaces débiles (puentes de hidrógeno), de tal forma que la timina se une con la adenina y la citosina con la guanosina.

En el núcleo, la doble hélice de DNA se condensa y empaqueta formando una estructura superenrollada (Fig. 3). La doble hélice es una estructura dinámica, que se "abre" y se "cierra" durante el ciclo celular.

La célula al dividirse tiene que hacer una copia idéntica del DNA. El proceso de copia del material genético se denomina replicación y ocurre en el núcleo. En un momento dado, la doble hélice se rompe en puntos determinados y las dos cadenas quedan separadas puntualmente. Dado que las cadenas son "complementarias", el punto de ruptura sirve de molde para hacer la replica.



**Figura 3.** En el núcleo de la célula se encuentra la inmensa mayoría de la información genética. El DNA es el componente básico de los cromosomas y consta de dos cadenas de nucleótidos antiparalelas formando una doble hélice.

## De genes a proteínas

La información que contiene el DNA debe ser transportada al citoplasma para que allí tenga lugar la síntesis de proteínas. El transvase de información es universal:

### DNA --- RNA --- Proteína

El primer proceso, el paso de DNA a RNA, ocurre en el núcleo y se llama transcripción. La composición del RNA es similar a la del DNA pero contiene como azúcar la ribosa en vez de desoxi-D-ribosa y Uracilo (U) en vez de Timina. El RNA generalmente es una cadena sencilla, no suele formar estructuras más complejas. El RNA transcrito utilizando el DNA como molde se llama RNA mensajero (RNAm). La transcripción está muy regulada; en un primer proceso se forma una molécula de RNA totalmente complementaria al DNA molde. Dicha molécula, transcrito primario, sufre una serie de modificaciones que le confieren estabilidad.

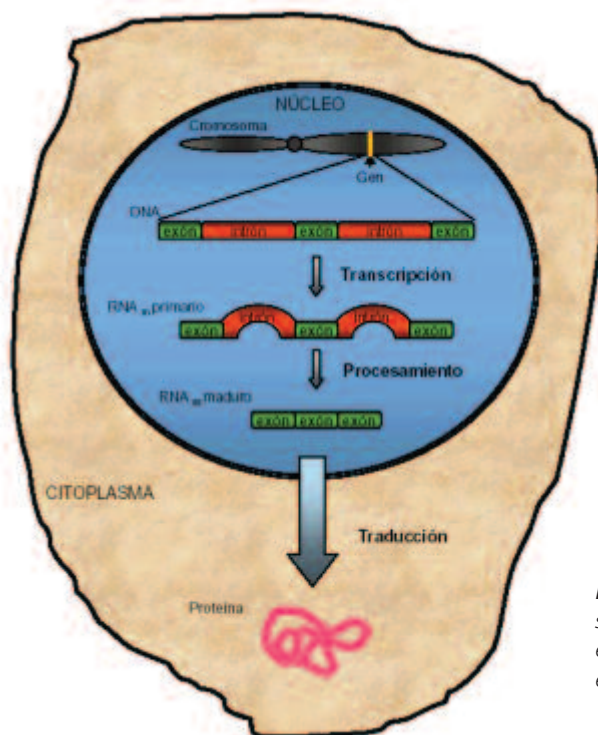
Posteriormente, antes de abandonar el núcleo para ir al citoplasma, se procesa; descartándose determinados fragmentos no codificantes para proteínas, intrones, y uniéndose los codificantes, exones. El RNA resultante se llama RNA maduro y es el que sale al citoplasma para ser traducido a proteína (Fig. 4). Determinados RNAs sufren diferente procesamiento de exones dependiendo del tejido en el que sean procesados, procesamiento alternativo; de este modo un mismo gen puede dar lugar a diversos RNAs que posteriormente podrán traducirse en diversas proteínas.

Las proteínas o polipéptidos están compuestos por aminoácidos. Dado que existen 20 aminoácidos diferentes y tan sólo 4 bases diferentes en el RNA, el código genético no puede ser "una base = un aminoácido". El código utilizado está basado en triplete o codón (combinación de tres bases). De éste modo, los 20 aminoácidos se codificarían con 64 combinaciones posibles (en realidad son 61 porque 3 de los codones son de parada de síntesis). Se dice que el código es degenerado, algunos aminoácidos son codificados por varios codones pero siempre un codón sólo codifica para un aminoácido.





El proceso de traducción, paso de RNAm a proteína, es complejo. El RNAm no puede unir directamente los aminoácidos y necesita un intermediario, RNA transferente (RNAt). Dicho RNAt tiene forma de trébol que en una de sus "hojas" tiene una secuencia llamada anticodón que es complementaria al codón. La "maquinaria" celular dónde se produce la síntesis de proteínas se encuentra en el citoplasma y es el ribosoma. El ribosoma primero se une al sitio de iniciación de la síntesis en el RNAm, después une el RNAt en la superficie y permite la interacción entre el RNAm y el RNAt. Una vez incorporado el aminoácido correspondiente se desplaza al siguiente codón y así sucesivamente hasta que el ribosoma llega a uno de los codones de parada en el RNAm y la traducción cesa (Fig. 5). Las modificaciones postraduccionales de las proteínas son frecuentes y consisten en la adición de grupos químicos específicos (p.e. modificaciones por glicosilación, fosforilación o por adición de lípidos) o por fragmentación del polipéptido (p.e. hormonas, neuropéptidos, etc.).



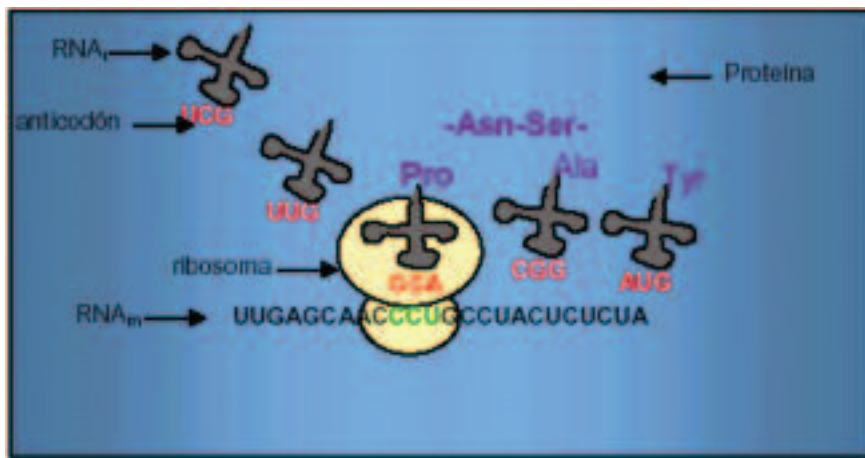
**Figura 4.** El transvase de información es universal. La transcripción y el procesamiento ocurren en el núcleo mientras que la traducción ocurre en el citoplasma.

## Los genes como unidades que mutan: Variación genética

Antes de pasar a describir detalladamente la genética de las Neurofibromatosis reseñaremos varios conceptos generales. Es importante distinguir entre la apariencia de un organismo (aquello que vemos) y aquello que lo constituye genéticamente. Llamamos fenotipo a los rasgos o características que observamos o que podemos medir y genotipo a los elementos genéticos responsables de un determinado fenotipo. La repercusión del factor genético en el fenotipo varía en complejidad. Los humanos, fenotípicamente presentamos una gran diversidad, sin embargo nuestra variación genética es mucho menor. La reciente lectura del genoma humano ha mostrado que entre un hombre y otro no hay una variación genética superior al 0,1% en todo el genoma; los análisis realizados hasta la fecha predicen que menos del 1% de



esta variación podría repercutir en la función normal de las proteínas. Por tanto, podemos considerar que el fenotipo es el resultado de la “interacción” del genotipo y los factores ambientales. Es importante señalar que el genotipo incluye aquellos elementos genéticos que son sensores o receptores de los factores ambientales influenciando por ejemplo en las características antropológicas del individuo o en el riesgo de padecer determinadas enfermedades.



**Figura 5.** Traducción del RNA mensajero a aminoácidos. El ribosoma se mueve a lo largo del RNAm. Cada codón del RNAm es reconocido el anticodón complementario del RNA<sub>t</sub> correspondiente, incorporando el aminoácido específico a la cadena polipeptídica.

El origen de la variación genética es la mutación, cambio en la secuencia del DNA. Como consecuencia de la mutación, en términos de secuencia, un gen puede ser distinto entre diferentes individuos. La diferencia de secuencia en una determinada localización cromosómica (locus) se llama alelo. Aquel individuo que tiene los dos alelos iguales para un locus se dice que es homocigoto mientras que si tiene alelos distintos se le llama heterocigoto. Hay determinadas localizaciones cromosómicas (loci, plural de locus) que varían mucho en la población porque tienen dos o más alelos, a éstos loci se les llama polimorfismos. Hay que tener presente que no siempre que se produce una mutación se origina patología.

Fenotípicamente, se dice que una característica o rasgo es recesivo si sólo se manifiesta en estado homocigoto (dos alelos iguales) y dominante si la característica se manifiesta en estado heterocigoto (dos alelos distintos). La dominancia o recesividad son propiedades de los rasgos y no de los genes. Por otro lado, genotipos distintos pueden tener el mismo fenotipo, éste es el caso de homocigoto dominante y heterocigoto.

La mutación puede producirse en cualquier célula del cuerpo pero sólo se transmitirán aquellas mutaciones que se han producido en los gametos. Algunas mutaciones consisten en la alteración del número o de la estructura de los cromosomas. La estructura de los cromosomas puede alterarse por deleción (pérdida de material genético), translocación (intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos), inversión o duplicación de determinado fragmento del cromosoma. Estas mutaciones pueden llegar a observarse en el microscopio y por ello se las denomina alteraciones citogenéticas. Los hallazgos de dos pacientes de Neurofibromatosis tipo 1 que portaban translocaciones balanceadas en el cromosoma 17 proporcionaron los puntos físicos de referencia para la clonación del gen NF1.

Otras mutaciones, denominadas globalmente “cambios puntuales”, afectan a la secuencia codificante de un gen o a las secuencias reguladoras del mismo y no son observables al microscopio. A continuación describiremos solamente aquellos tipos de mutaciones que han sido detectadas en los genes de las Neurofibromatosis. Un primer tipo de estas mutaciones es la sustitución de una base. La sustitución puede originar un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína o no. Dado que el código genético es redundante (un aminoácido puede ser codificado por varios codones) puede que la mutación no tenga consecuencias, sea silenciosa al no cambiar el aminoácido. Aquellas sustituciones que originan consecuencias principalmente son de dos tipos: cambio de sentido (missense), producen cambio de un aminoácido y sin sentido (nonsense), originan uno de los tres codones de parada de la traducción resultando en la terminación prematura de la proteína.

Otros tipos de mutaciones no silenciosas son las pequeñas deleciones e inserciones de una o varias bases. Estas mutaciones pueden producir pérdida o ganancia de aminoácidos en la proteína. Dado que el código genético está basado en tripletes, si el número de bases perdidas o incorporadas no es múltiplo de tres se originará una alteración en la fase de lectura del gen (frameshift). Frecuentemente, este tipo de mutaciones origina un codón de parada prematuro posterior al sitio de deleción o inserción, resultando en una proteína truncada. Otras mutaciones pueden alterar el procesamiento de los intrones en el RNA primario (mutaciones de splicing), originándose excisión aberrante de intrones y la producción de un RNAm diferente.

Por último, existen mutaciones que alteran las regiones reguladoras de la transcripción o de la traducción del gen y que generalmente originan un descenso en la producción de la proteína.

## Las Neurofibromatosis 1 y 2, enfermedades monogénicas

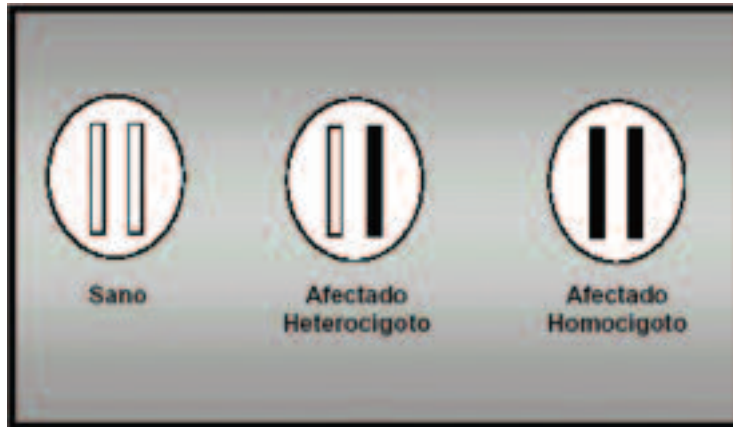
Las características genéticas más simples son aquellas cuya presencia o ausencia depende únicamente de un solo gen. Estas características se llaman Mendelianas. Hasta la fecha se han descrito miles de rasgos mendelianos y de alteraciones en genes causantes de patología (se detallan en una base de datos llamada OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; <http://ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>).

Las enfermedades monogénicas son aquellas causadas por alteración en un único gen.

Pueden ser autosómicas (el gen que las determina está localizado en un autosoma) o ligadas al sexo (el gen que las determina se encuentra en uno de los cromosomas sexuales). A su vez, las autosómicas y las ligadas al cromosoma X pueden ser dominantes o recesivas.

A continuación describiremos someramente las características genéticas comunes de las neurofibromatosis tipo 1 y 2. Ambas neurofibromatosis son enfermedades genéticas con herencia autosómica dominante. Los genes NF1 y NF2 se localizan en cromosomas autosomas, el 17 y 22 respectivamente. Por ello, se dice que su herencia es autosómica. La mutación causante de la enfermedad se encuentra sólo en una de las copias del gen. Dado que los autosomas son iguales en hombres y mujeres, el gen defectuoso puede estar presente tanto en hombres como en mujeres (afecta por igual a ambos sexos) y puede ser transmitido por ambos sexos al hijo o a la hija.

Fenotípicamente, el rasgo NF (padecer la enfermedad, bien NF1 bien NF2) es dominante; basta con que uno de los dos genes que toda persona tiene sea defectuoso para padecer la enfermedad (Fig. 6). La herencia autosómica dominante es de transmisión vertical de padres a hijos, no hay salto generacional.



**Figura 6.** Herencia dominante. Representación de las formas alternativas de un gen, la barra blanca representa el gen normal y la negra representa la forma mutante. En la herencia dominante tanto el heterocigoto (alelos distintos) como el homocigoto (alelos iguales) están afectados.

Aproximadamente, la mitad de los casos de Neurofibromatosis son heredados de un padre o una madre afectado de NF. La otra mitad de los casos aparecen por mutación espontánea en el espermatozoide o en el óvulo o en el cigoto; los padres no padecen NF.

Una persona afectada de NF, bien porque la ha heredado bien porque es resultado de mutación espontánea, tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos (Fig. 7).

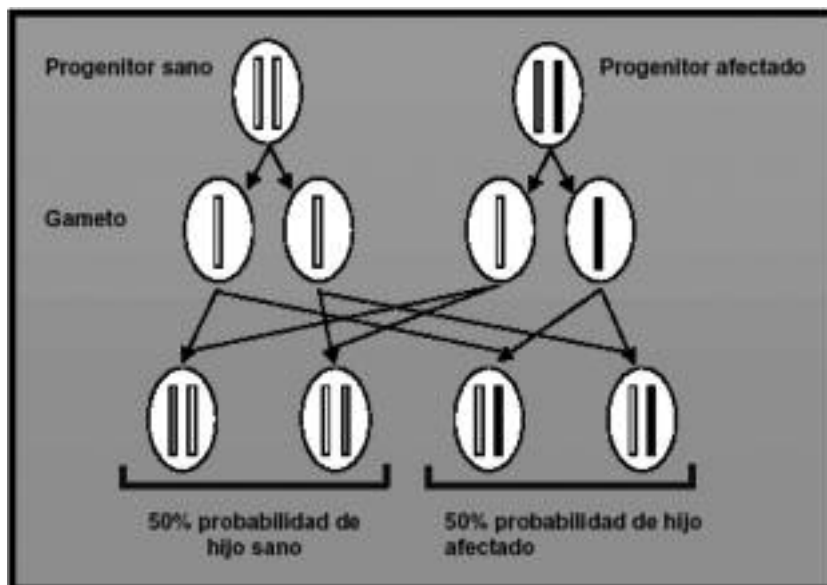


Figura 7. Si uno de los progenitores está afectado de Neurofibromatosis 1 ó 2 hay un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos.

Ambas Neurofibromatosis tienen penetrancia completa, si se tiene el genotipo de la enfermedad se manifiesta el fenotipo. Los síntomas, generalmente, aparecen en la infancia o en la adolescencia. Las Neu-



rofibromatosis, especialmente la NF1, tienen una expresión muy variable. La expresión puede variar incluso dentro de una misma familia: un progenitor afectado levemente puede tener una descendencia gravemente afectada y, por el contrario, un progenitor severamente afectado puede tener una descendencia afectada levemente.

Por último, en ambas Neurofibromatosis se han descrito casos de mosaicismo. Un individuo mosaico es aquél que tiene dos o más tipos de células genéticamente distintas. Este hecho puede alterar el patrón de herencia y modificar la expresión de la enfermedad.

### Bibliografía

- Jorde L B, Carey J C, Bamshad M J, White R L. Medical Genetics (second edition). Mosby, Inc 1999.
- Strachan T, Read A P. Human Molecular Genetics (second edition). Wiley-Liss, Inc 1999.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001; 409: 860-921.
- Venter J C, Adamams M D, Myers E W. et al. The sequence of the human genome. Science, 2001. 291: 1305-1351.